

To: (10)(2e) [(10)(2e) @rivm.nl]; (10)(2e) (10)(2e) [(10)(2e) @rivm.nl]
Cc: (10)(2e) [(10)(2e) @rivm.nl]
From: (10)(2e)
Sent: Wed 9/30/2020 7:57:00 AM
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M
Received: Wed 9/30/2020 7:57:00 AM

Hoi (10)(2e),

Hierbij voorstel voor antwoord op vraag 1 van METC:

Wat is de samenhang tussen IgG antistof-titers en bescherming tegen een pneumokokkeninfectie? Met name, wat is de klinische relevantie van een "a 1.5-fold difference in IgG GMC" ? Graag de toelichting opnemen in het protocol

(11)(1)

Mijn reactie/suggestie/aanvullingen op de andere vragen zit in doc op de r-schijf.
Laat maar weten als ik verder nog iets kan doen.

Groeten,
(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: woensdag 30 september 2020 08:13
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Inderdaad, hoe kleiner het verschil dat je wilt aantonen hoe groter de sample size moet zijn.
Mee eens dat je er niet veel over kunt zeggen en dat je verwijst naar andere studies.

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: dinsdag 29 september 2020 15:56
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Is (10)(2e) wel gewoon weggekomen met deze tekst (hieronder in rood), of heeft zij ook moeten verantwoorden of de in dit geval 2x verschil een klin relevante waarde is? Als niet dan zou ik gewoon naar al onze vaccins studies verwijzen waarin deze 1.5-2.0 cut of wordt aangehouden. Je kunt nog toevoegen dat een initieel t lage inductie van antistoffen ook zal resulteren in een snellere afname vd antistoffen en dat bescherming dan eerder onder de belangrijke beschermingswaarde valt. Het gaat dan iid mn om de duur vd bescherming.

(11)(1)

(11)(1)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>**Sent:** dinsdag 29 september 2020 15:07**To:** (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>**Subject:** RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Overwegingen antwoord op vraag 1 METC:

Wat is de samenhang tussen IgG antistof-titers en bescherming tegen een pneumokokkeninfectie? Met name, wat is de klinische relevantie van een "a 1.5-fold difference in IgG GMC" ? Graag de toelichting opnemen in het protocol

(11)(1)

(10)(2e)

Klopt het dat je bij een 2-fold difference minder deelnemers nodig hebt? Hoe kleiner het verschil hoe meer deelnemers maar ook hoe minder relevant het verschil is.

Als jij zegt dat in dit type studies naar verschil in antistof titers meestal 1.5 of 2 aangehouden wordt dan zouden we kunnen zeggen dat met 1.5 meer deelnemers hebben en dus kans groter is dat we een verschil vinden.

Ik loop een beetje vast volgens mij kunnen we niet veel meer doen dan zo iets zeggen en wellicht verwijzen naar andere studies met vergelijkbare berekening.

Vital was 2-fold.

(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>**Sent:** maandag 28 september 2020 16:08**To:** (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>**Subject:** RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Hmm, niet echt. Wel voor non-inferiority vaccin trials (artikel van (10)(2e) in Vaccine), maar dan gaat het om de non-inferiority margin. En eventueel onze eigen vaccin studies? Misschien nog wat recente PPV23 immunogeniciteit studies bekijken?

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>**Sent:** maandag 28 september 2020 15:37**To:** (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>**Subject:** RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Dan lijkt me toch het beste argument dat ratio's van 1.5 of 2.0 gebruikelijk zijn in dit soort vaccin studies. Heb je hier refs voor (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: maandag 28 september 2020 15:24
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Tja, omdat er niet een heel duidelijke link is tussen antistofniveaus en bescherming (behalve dan hoe hoger de antistoffen hoe hoger de verwachte bescherming, lijkt me) is het ook lastig te zeggen welk verschil klinisch relevant is. Ratio's van 1.5 of 2.0 zijn gebruikelijk in dit soort vaccin studies maar ook dat is niet een sterke (of klinische) onderbouwing. Ik kan er niet heel veel meer van maken...

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: maandag 28 september 2020 14:53
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Hoi (10)(2e)

Zat blijkbaar vertraging in het vinnen komen van mijn mail waardoor ik je mail gemist had. We kunnen onderstaand stukje uit Plotkin gebruiken maar wat ik vooral ook lastig vind is de klinische relevantie van een verschil van 1.5. Heb je daar een suggestie voor?

Plotkin (2017) zegt het volgende:

A World Health Organization (WHO) working group used data from three clinical efficacy trials of PCVs in infants to propose a protective threshold in infants of 0.35 µg/mL.

Adults and seniors generally have baseline antibody levels that exceed the levels that are considered as protective thresholds in young children. There are no published data from randomized controlled trials demonstrating vaccine efficacy in adults to support identification of correlates of protection. Therefore, although the results of ELISA and OPAs can be used to identify the relative magnitude of the immune response to vaccination in adults, these markers cannot be used to define individuals as protected or susceptible to pneumococcal infection.

Groeten,

(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: maandag 28 september 2020 13:28
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Hoi,

Lastig die vraag over link antistoffen en bescherming. Voor zover ik weet is daar niet heel veel over bekend. Voor de conjugaat vaccins is 0.35 als afkappunt voor bescherming gedefinieerd maar de onderbouwing hiervan is ook behoorlijk beperkt. En de vraag is of hetzelfde afkappunt zou gelden voor PPV23. Misschien staat in het registratiedossier van PPV23 informatie hierover?

Wat betreft trekking uit BRP, ik neem aan dat jullie weten dat iemand bij het RIVM dit kan doen en diegene kan de persoonsgegevens direct naar de drukker sturen zodat je zelf ook niet die persoonsgegevens hebt.

Wat betreft Osiris, omdat COVID een meldingsplichtige ziekte is mag de GGD contactgegevens van deze patiënten verzamelen. Het RIVM krijgt alleen gepseudonimiseerde gegevens van de GGD. Dus RIVM kan een lijst maken met Osirisnr's en dan heeft de GGD hierbij de contactgegevens.

Succes.

Groeten, (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: maandag 28 september 2020 13:13
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Ha dames

Hierbij een paar suggesties van mijn kant. Ik heb wel lees, maar geen schrijfrechten op de folder, dus hierbij in cc! Ik denk dat het goed is als (10)(2e) ook een blik werpt iig tav vraag 1, en er is nog een vraag (staat een comment van mij bij) om even naar te kijken.

Grt

(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: maandag 28 september 2020 12:17
To: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Hoi (10)(2e)!

Fijn dat je op de meeste vragen al een antwoord geformuleerd hebt. Ik heb mijn reactie op je antwoorden voor METC in document op r-schijf gezet. Ik moet alleen nog antwoord op vraag 1 formuleren maar dat vraagt iets meer uitzoek werk, volgt nog.

Groeten,

(10)(2e)

From: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: vrijdag 25 september 2020 11:49
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: FW: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Vragen zijn binnen.

Groet (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@umcutrecht.nl> On Behalf Of METC Utrecht
Sent: vrijdag 25 september 2020 11:35
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: Vragen bij onderzoeksprotocol 20-593/M

Geachte mevrouw (10)(2e)

De Medisch Ethische Toetsingscommissie Utrecht (METC Utrecht) heeft zich in haar vergadering van 22 september 2020 beraden over het onderzoeksvoorstel nummer 20/593, getiteld : **"Influence of COVID-19 on immune responses to pneumococcal Polysaccharide and Influenza vaccinations in older persons"**.

Alvorens tot een oordeel te komen, wil de commissie graag antwoord op enkele vragen. De commissie ontvangt graag zo spoedig mogelijk, maar uiterlijk binnen een maand na deze e-mail uw reactie. De afhandeling van de reactie wordt gemandateerd aan het dagelijks bestuur van de METC. De vragen en opmerkingen van de commissie zijn in de bijlage toegevoegd.

De commissie verzoekt u vriendelijk om:

- in uw reactie alle vragen en opmerkingen puntsgewijs te beantwoorden, waarbij u eerst de vraag herhaalt.
- indien van toepassing, de antwoorden te verwerken in de betreffende documenten (denk ook aan het ABR-formulier dat wellicht wijzigt);
- indien van toepassing in uw reactie graag duidelijk aan te geven waar de wijzigingen staan, als dit niet uit de vraagstelling voortvloeit.
- in de gewijzigde documenten de wijzigingen te markeren door gebruik te maken van 'Wijzigingen bijhouden' in WORD (svp daarna documenten wel als PDF printen; LET OP: NIET converteren naar PDF middels Adobe plug-in in WORD, want dan verdwijnen alle rode markeringen; afdrukken als PDF werkt wel); Bij het ABR is 'Wijzigingen bijhouden' niet mogelijk, dus graag in de puntsgewijze beantwoording aangeven welke passages zijn aangepast. Van alle gewijzigde documenten ontvangt de METC graag zowel een versie waarin de wijzigingen zijn gemarkeerd, als een 'schone' versie

waarin de wijzigingen zijn verwerkt;

- uw documenten te voorzien van een versienummer en datum.

- Voor standaardpassages in diverse documenten en voor verdere informatie zie www.metcutrecht.nl

Zie voor de manier van indienen van uw reactie het kopje "Wijze van indienen" op www.metcutrecht.nl. Graag goed de regels voor juiste indiening volgen om weigering van uw reactie te voorkomen (o.a. gebruik ondertekende Model reactiebrief op papier vergezeld van een CD-ROM met PDF bestanden van gewijzigde documenten met juiste bestandsbenamingen).

N.B. In enkele gevallen kan het voorkomen dat de METC na dit bericht nog iets wijzigt of toevoegt in haar gestelde vragen en opmerkingen, omdat de METC de inhoud van het verslag pas in haar eerstvolgende vergadering met alle leden kan vaststellen. Dit betekent niet dat u hierop hoeft te wachten met reageren op de nu gestelde vragen.

Het bovenstaande heeft tot gevolg dat de termijn voor beoordeling van het voorstel met ingang van heden wordt opgeschort tot het moment waarop uw reactie samen met de aangepaste documenten is ontvangen of de hierboven gestelde termijn ongebruikt is verstreken.

Mochten wij binnen de gestelde termijn van één maand geen reactie ontvangen dan kan de METC het onderzoek op formele gronden afwijzen.

Mocht de door ons gestelde termijn u voor problemen stellen, dan verzoek ik u vriendelijk ons hiervan tijdig schriftelijk op de hoogte te stellen, waarbij u de reden van verzoek om uitstel onderbouwt en zelf een redelijke termijn aangeeft waarbinnen u verwacht wel aan het verzoek van de METC te kunnen voldoen.

Met vriendelijke groet

(10)(2e)

(10)(2e)

Huispostnummer

(10)(2e)

Afdeling Toetsing Onderzoek

Postbus 85500 3508 GA UTRECHT

(10)(2e)

T: +31(0)

(10)(2e)

info@metcutrecht.nl | www.metcutrecht.nl

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afruikt.

- 1) Let op: een positief besluit kan door de METC worden afgegeven met een ongetekende onderzoekscontract, mits de tekst van het contract niet meer wijzigt en het contract is voorzien van kenmerk en versienummer. Een getekend exemplaar van de goedgekeurde versie dient dan nog wel vóórdat de studie zal starten ter kennisgeving bij de METC te worden ingediend.
- 2) De geldigheidsduur van een WMO besluit van de METC voor een studie is twee jaar geworden.